

(19) 日本国特許庁 ( J P )

(12) 公 開 特 許 公 報 ( A )

(11) 特許出願公開番号  
特開2002-179571  
( P2002-179571A )

(43) 公開日 平成14年 6 月26日 (2002. 6. 26)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マ-ト <sup>7</sup> (参考)
A 6 1 K 31/522		A 6 1 K 31/522	4 C 0 7 6
9/22		9/22	4 C 0 8 6
47/32		47/32	
47/38		47/38	
47/44		47/44	

審査請求 未請求 請求項の数14 O L (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-375972 (P2000-375972)	(71) 出願人	000226404 日研化学株式会社 東京都中央区築地 5 丁目 4 番14号
(22) 出願日	平成12年12月11日 (2000. 12. 11)	(72) 発明者	奥村 睦男 埼玉県大宮市北袋町 1 丁目346番地 日研 化学株式会社大宮研究所内
		(72) 発明者	関 宏 埼玉県大宮市北袋町 1 丁目346番地 日研 化学株式会社大宮研究所内
		(72) 発明者	春原 政明 埼玉県大宮市北袋町 1 丁目346番地 日研 化学株式会社大宮研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 小型徐放性錠剤

(57) 【要約】

【課題】 安定した溶出速度を有し成型性が優れた小型徐放性錠剤、及びその製造方法を提供する。

【解決手段】 主として生理活性物質から成る素顆粒が、疎水性物質及び可塑性賦形剤からなるコーティング剤または疎水性物質、可塑性賦形剤及び腸溶性高分子からなるコーティング剤によって、一層以上に被覆された被覆顆粒とされており、該被膜顆粒が崩壊性賦形剤と共に圧縮成形されていることを特徴とする小型徐放性錠剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 主として生理活性物質から成る素顆粒が、疎水性物質及び可塑性賦形剤からなるコーティング剤、または疎水性物質、可塑性賦形剤及び腸溶性高分子からなるコーティング剤によって、一層以上に被覆された被覆顆粒とされており、該被覆顆粒が該被覆顆粒100重量部に対して2～200重量部の崩壊性賦形剤と共に圧縮成形されていることを特徴とする小型徐放性錠剤。

【請求項2】 崩壊性賦形剤の量が被覆顆粒100重量部に対して15～200重量部であることを特徴とする請求項1に記載の小型徐放性錠剤。

【請求項3】 崩壊性賦形剤の量が被覆顆粒100重量部に対して15～50重量部であることを特徴とする請求項1に記載の小型徐放性錠剤。

【請求項4】 崩壊性賦形剤の量が被覆顆粒100重量部に対して約30重量部であることを特徴とする請求項1に記載の小型徐放性錠剤。

【請求項5】 生理活性物質が徐放性を要求される生理活性物質であることを特徴とする請求項1ないし請求項4記載の小型徐放性錠剤。

【請求項6】 生理活性物質がテオフィリンであることを特徴とする請求項1ないし請求項4記載の小型徐放性錠剤。

【請求項7】 素顆粒が硬度の高いものであり、その粒子径が10～2000 $\mu$ mであることを特徴とする請求項1ないし請求項6記載の小型徐放性錠剤。

【請求項8】 被覆顆粒が二層に被覆されたものであることを特徴とする請求項1ないし請求項7記載の小型徐放性錠剤。

【請求項9】 被覆顆粒が被膜組成または被覆量の異なる二種以上の被覆顆粒の混合物である請求項1ないし請求項8記載の小型徐放性錠剤。

【請求項10】 被膜の疎水性物質がエチルセルロース、アクリル酸エチルメタクリル酸メチルコポリマーまたはアミノアルキルメタアクリレートコポリマー等の水不溶性高分子物質である請求項1ないし請求項9記載の小型徐放性錠剤。

【請求項11】 被膜の可塑性賦形剤がクエン酸トリエチル、グリセリン脂肪酸エステル、セタノール、硬化ヒマシ油、硬化ナタネ油またはカルナバロウである請求項1ないし請求項10記載の小型徐放性錠剤。

【請求項12】 被膜の腸溶性高分子物質がメタアクリル酸コポリマーまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートである請求項1ないし請求項11記載の小型徐放性錠剤。

【請求項13】 被覆顆粒に占める被膜の量が素顆粒100重量部に対して5～50重量部である請求項1ないし請求項12記載の小型徐放性錠剤。

【請求項14】 主として生理活性物質から成る素顆粒

を、疎水性物質及び可塑性賦形剤からなるコーティング剤、または疎水性物質、可塑性賦形剤及び腸溶性高分子からなるコーティング剤によって、一層以上に被覆し、得られた被覆顆粒を被覆顆粒100重量部に対して2～200重量部の崩壊性賦形剤と共に圧縮成形することを特徴とする小型徐放性錠剤の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は生理活性物質の小型徐放性錠剤に関し、更に詳しくは、テオフィリンを有効成分とするマルチユニットタイプの小型徐放性錠剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 テオフィリンは気管支喘息の対症療法剤として繁用されている有用な薬物であり、その有効血中濃度範囲は約10～20 $\mu$ g/mlであることが知られている。しかし、テオフィリンの血中濃度が20 $\mu$ g/mlを超えると、時には心血管系および中枢神経系に対して重篤な副作用が現れることが指摘されており、また、個人間における血中濃度の較差が大きく、かつ各種病態（心不全、肝臓、腎臓疾患等）、年齢差、喫煙の有無等によっても大きく影響される。更に、テオフィリンはその生物学的半減期が成人で約6時間と短く、有効血中濃度を維持するためには1日4回の投与が必要とされるが、このような頻回投与は患者にとって煩わしいこととなり、患者のコンプライアンスを低下させ、より病態を悪化させることになる。特に気管支喘息の発作は明け方に起こることが多く、就寝前に服用しただけではその発作を十分に予防することができないため、明け方近くに再び服用する必要がある。このため、従来から徐放性のテオフィリン製剤を開発するための努力が続けられており、既にいくつかの製剤が市販されるに至っている。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】 これまでに知られているテオフィリン徐放性製剤には、不溶性の合成樹脂または脂質からなるマトリックス中に薬効成分を分散させて徐放化するタイプのもの（例えば特開昭56-122311号、米国特許第4590062号等）、カプセル、錠剤中に数種の異なる放出速度を有する小粒子（ビーズ）が含まれていて、これら小粒子が核の周囲に活性成分の層と不溶性脂質の層とが交互に形成されてなる構造をもつタイプのもの（例えば米国特許第3860733号等）等がある。これらテオフィリン徐放性製剤の中には既に市販されているものがあるが、それぞれ実用上無視できない欠点を有しており、いずれのタイプのものも徐放性製剤として未だ完全なものとは称しがたい。

【0004】 即ち、前者のタイプの製剤は薬効成分を分散させるための担体・賦形剤の比率が50%以上にも達するため、薬効成分含量の低下並びに錠剤の大型化は避けられず、また薬効成分の放出が不完全になるという欠

点がある。また後者のタイプの製剤はその調製に複雑な操作を必要とするために高度の熟練を必要とし、製造コストも高くなるなどの欠点がある。

【0005】本発明者らは、先にテオフィリンの徐放性製剤に関して、特公昭57-53325号、特開平3-193733号ならびに特公平07-29927号に報告してきたが、更に1日1回投与が可能であり、調製が容易なマルチユニットタイプの製剤で錠剤の大きさが従来のテオフィリン製剤と比較して小型であり、しかも優れた徐放性効果を有する錠剤として、テオフィリンから成る素顆粒を、疎水性物質、可塑性賦形剤、腸溶性高分子から成るコーティング被膜によって一層以上に被覆することにより被覆顆粒を作成し、さらに該被覆顆粒を崩壊性賦形剤と共に圧縮成形することにより得られることを見出した(特開平11-171775号)。しかしながら、特開平11-171775号に開示されている製法に従い、特開平11-171775号に開示されている錠剤よりさらに小型化された錠剤を作成したところ、得られた錠剤は硬度が低く、錠剤が摩損したり又は割れたりするため輸送時等の衝撃や、PTP包装から取り出す時の圧力に耐えがたいことが分かった。

#### 【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、成形性に優れた、小型化された錠剤の製法を検討したところ、徐放性が損なわれることなく、成形性が優れた錠剤が得られることを見出し本発明を完成するに至った。即ち、本発明は、主として生理活性物質から成る素顆粒が、疎水性物質及び可塑性賦形剤からなるコーティング剤、または疎水性物質、可塑性賦形剤及び腸溶性高分子からなるコーティング剤によって、一層以上に被覆された被覆顆粒とされており、該被覆顆粒が該被覆顆粒100重量部に対して2~200重量部の崩壊性賦形剤と共に圧縮成形されていることを特徴とする小型徐放性錠剤及びその製造方法に存する。

#### 【0007】

【発明の実施の形態】本発明は、主として生理活性物質から成る素顆粒が、疎水性物質及び可塑性賦形剤からなるコーティング剤、または疎水性物質、可塑性賦形剤及び腸溶性高分子からなるコーティング剤によって、一層以上に被覆された被覆顆粒とされており、該被覆顆粒のみからはほとんど生理活性物質は放出されず、崩壊性賦形剤と共に圧縮成形する際に被膜に生じた亀裂等の破損部分から生理活性物質が溶出することを特徴とする小型徐放性錠剤に関する。

【0008】本発明で提供される小型徐放性錠剤の有効成分である生理活性物質は特に限定されるものではないが、具体的には、テオフィリン、硫酸テルブタリン、特開平10-59950号公報記載の化合物、特開平10-72415号公報記載の化合物、特開平11-189577号公報記載の化合物、特開平10-120665

号公報記載の化合物、WO98/04534号公報記載の化合物、N-ヒドロキシ-N-[6-(3-ピリジルメチル)-2H-1-ベンゾピラン-3-イルメチル]尿素等の気管支拡張剤、フェニトイン、フェノバルビタール等の抗てんかん剤、インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム等の解熱鎮痛消炎剤、塩酸メトプロロール、カプトプリル等の血圧降下剤、アロプリノール、ベンズブロマロン等の痛風治療剤、d1-マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤、塩酸モルヒネ、リン酸コデイン等のアヘンアルカロイド系麻薬、塩酸パパベリン、スルピリン等の鎮痙剤、クロルジアゼポキシド、ジアゼパム等の催眠鎮静・抗不安剤、d1-塩酸イソプロテレノール、ジフェンヒドラミン等の抗暈剤、塩酸L-メチルシステイン、塩酸アンブロキシール等の鎮咳去たん剤、アセトヘキサミド、トルブタミド等の糖尿病剤、イブジラスト、塩酸オザグレル等のアレルギー用薬、d1-塩酸イソプロテレノール等の強心剤、ピンドール、塩酸プロプラノロール、ジソピラミド等の不整脈用剤、塩酸イミプラミン、炭酸リチウム等の精神神経用剤、クロフィブレート、プロブコール等の高脂血症用剤、塩酸エフェドリン、ノスカピン等の鎮咳薬、乾燥硫酸鉄、グルコン酸カリウム等の無機質製剤、テガフル、(2E, 4E, 6E, 10E)-3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタン酸等の代謝性医薬品、硝酸イソソルビド、ニフェジピン等の血管拡張剤、酢酸クロルマジノン等のホルモン剤、フロセミド、マンデル酸ヘキサミン等の泌尿器官用剤、アンピシリン、セファレキシン等の抗生物質、等が挙げられ、好ましくは生体内での消失半減期が短いなどの頻回投与が必要なものの、治療域が狭く血中濃度のコントロールを必要とするもの、長期間に渡り連続投与が要求されるもの、発作等の症状をあらかじめ予防するもの、等の理由から徐放性を要求される生理活性物質が挙げられる。

【0009】本発明の目的は徐放性錠剤の提供であるから、上記以外の生理活性物質であっても徐放性が必要される生理活性物質であれば使用することができ、従って、本発明に使用される生理活性物質としては、徐放性を要求される生理活性が好ましく、更に好ましくはテオフィリンが挙げられる。

【0010】生理活性物質から成る素顆粒のその他の成分としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素のような滑沢剤、更に例えばラウリル硫酸ナトリウム、ショ糖脂肪酸エステル、モノステアリン酸グリセリンのような溶解補助剤が挙げられ、これらの含有量は生理活性物質100重量部に対して滑沢剤の比率は約1重量部未満で充分であり、溶解補助剤の比率は約0.1~500重量部、好ましくは0.5~100重量部、特に好ましくは1~10重量部である。素顆粒の製造方法は、特



に限定されるものではないが、これらの粉末を均一に混合した後、乾式造粒法などにより圧縮調製すればよい。得られた素顆粒は比較的硬度の高いものが好ましく、粒子径が10～2000 $\mu\text{m}$ 、好ましくは200～1400 $\mu\text{m}$ 、特に好ましくは425～1000 $\mu\text{m}$ のものが用いられる。

【0011】主として生理活性物質から成る素顆粒に施すコーティング層を形成するためのコーティング剤は、エタノールのような低級アルコール中に全コーティング剤100重量部中に疎水性物質を3～15重量部、好ましくは3～8重量部、可塑性賦形剤を疎水性物質100重量部に対して10～50重量部、好ましくは10～30重量部を混合・分散して調製したものが使用される。また、疎水性物質を3～10重量部、好ましくは3～8重量部、腸溶性高分子物質を疎水性物質100重量部に対して5～150重量部、好ましくは10～100重量部、可塑性賦形剤を疎水性物質100重量部に対して10～50重量部、好ましくは10～30重量部を混合・分散して調製したものもコーティング剤として使用される。その他には、市販の水系のエチルセルロース（「アクアコート」旭化成工業（株）、「シュアリース」カラコン社）、アクリル酸エチルメタクリル酸メチルコポリマー（「オイドラギットNE」ローム社）、メタアクリル酸コポリマー（「オイドラギットL30D」ローム社）及びヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（「HP-50、55」信越化学（株））等のコーティング液を使用してもよい。

【0012】疎水性物質としてはエチルセルロース、アクリル酸エチルメタクリル酸メチルコポリマーまたはアミノアルキルメタアクリレートコポリマー等が使用でき、好ましくはエチルセルロースまたはアクリル酸エチルメタクリル酸メチルコポリマーが使用できる。可塑性賦形剤としてはクエン酸トリエチル、グリセリン脂肪酸エステル類、セタノール、硬化ヒマシ油、硬化ナタネ油、カルナバロウ等が使用でき、好ましくはクエン酸トリエチルまたはセタノールが使用できる。

【0013】腸溶性高分子物質としてはメタアクリル酸コポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロースまたは酢酸フタル酸セルロース等が使用でき、好ましくはメタアクリル酸コポリマーまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートが挙げられる。主として生理活性物質から成る素顆粒のコーティング方法としては、通常のコーティング方法により実施することができ、例えば流動層コーティング法などによりスプレーコーティングすることができる。

【0014】主として生理活性物質から成る素顆粒に被覆するコーティング剤は、多層に被覆することができ、二層に被覆することが好ましい。例えば水系のコーティ

ング剤で被覆した顆粒に、更にアルコール系のコーティング剤で被覆すること、アルコール系コーティング剤で被覆した上に再度アルコール系コーティング剤で被覆すること、あるいは水系コーティング剤で被覆した上に再度水系コーティング剤で被覆することができるが、アルコール系コーティング剤で被覆するときには水系のコーティング剤で被覆した上に被覆することが望ましい。この様にして得られた被覆顆粒は、通常素顆粒100重量部に対して5～50重量部、好ましくは10～40重量部の被膜を有している。

【0015】コーティング剤を被覆した被覆顆粒は被覆顆粒100重量部に対して2～200重量部、好ましくは15～200重量部、特に好ましくは15～50重量部、更に好ましくは約30重量部の崩壊性賦形剤と共に打錠して、錠剤として使用に供する。また、生理活性物質がテオフィリンの場合は、崩壊性賦形剤は約30重量部が好ましい。当該打錠に供する被覆顆粒は、被覆量の異なるもの、被膜の組成や層数の異なるもの等、二種類以上の被覆顆粒を混合して用いることができる。崩壊性賦形剤としては、例えばトウモロコシ澱粉、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。崩壊性賦形剤は粉体のまま、あるいは乾式造粒法により粒子径が10～2000 $\mu\text{m}$ の顆粒に成形したものをを用いることができる。

【0016】本発明の小型徐放性錠剤は *in vitro* において溶出試験を行うと、試験開始後直ちに被覆顆粒に崩壊・分散することを特徴とし、生理活性物質は崩壊・分散した被覆顆粒から徐々に溶出し、徐放性を示す。更に、本発明では、生理活性物質は被覆顆粒を打錠した際に被膜に生じる亀裂等の破損部分から主に溶出し、その溶出は、溶出試験における攪拌強度にほとんど影響されず、また打錠圧にほとんど影響されないことを特徴とする。また、生理活性物質の溶出はコーティング剤の組成、コーティング剤の被覆量および被覆量の異なる被覆顆粒の混合比を変えることにより適当な速度に調節することができる。

【0017】本発明の小型徐放性錠剤は主として生理活性物質から成る素顆粒に少量のコーティング剤を被覆し、得られた被覆顆粒を崩壊性賦形剤と共に打錠することにより得られ、他の添加剤を必ずしも必要としないことから、得られる錠剤が小型であるという利点を有する。更に本発明の小型徐放性錠剤は適宜に生理活性物質の溶出速度を調節することが容易であるため、実際にヒトに投与した際に投与直後の生理活性物質の血中濃度が過度に上昇することを抑制し、速やかに至適血中濃度へ到達せしめ、長時間に亘り安定した有効血中濃度を維持するような小型徐放性錠剤の製剤設計が容易であり、投与回数を1日1～2回にすることができる。

【0018】

## 【実施例】比較例1

(1) テオフィリン粉末2000g、ラウリル硫酸ナトリウム20g、ステアリン酸カルシウム20gを均一に混合し、乾式造粒法により造粒して素顆粒とした。造粒後、整粒して16～30メッシュの素顆粒約1800gを得た。

(2) (1) で得られた素顆粒900gに、市販のメタクリル酸コポリマーの水系コーティング剤（オイドラギットL30D-55（レーム））、クエン酸トリエチル及びタルクを用いた以下の組成コーティング剤1500gを流動層造粒コーティング装置で被覆し、被覆顆粒を調整した。

組成	重量 (%)
オイドラギットL30D-55	30.0
クエン酸トリエチル	1.8
タルク	2.7
蒸留水	65.5
合計	100.0

【0019】(3) (2) で得られた被覆顆粒900gに、市販のエチルセルロースの水系コーティング剤（アクアコート（旭化成工業（株）））及びクエン酸トリエチルを用いた以下の組成コーティング剤900gを流動層造粒コーティング装置で被覆し、被覆顆粒を調整した。

組成	重量 (%)
アクアコート	40.0
クエン酸トリエチル	3.6
蒸留水	56.4
合計	100.0

表1

錠 剤	A錠	B錠
破壊硬度(kg)	1.76±0.29	3.05±0.50

## 【0024】試験例2

第13改正日本薬局方（以下「日局」と省略）溶出試験法の第2法（パドル法）に従い、実施例により作成した錠剤（A錠及びB錠）を試料としてリン酸塩緩衝液（pH6.8）を用いて溶出試験を行った。試験開始後、経時的に各試料の溶出液を採取した。採取液はリン酸塩緩衝液（pH6.8）で希釈後、270nmにおける吸光度を測定し、溶出率を算出し、この結果を図1に示した。この結果より、A錠とB錠は溶出挙動が同様である

【0020】(4) 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース800g、ケイ酸カルシウム195g、ステアリン酸カルシウム5gを均一に混合し、乾式造粒法により造粒して素顆粒とした。造粒後、整粒して16～30メッシュの素顆粒約500gを得た。

(5) (3) で得られた被覆顆粒138g、(4) で得られた顆粒25g及びステアリン酸カルシウム1gを均一に混合した後、円形杵を用いて重量82.0mg、直径6mm、厚さ2.9mmの錠剤（A錠）を得た。

## 【0021】実施例1

比較例1(3) で得られた被覆顆粒138g、実施例1(4) で得られた顆粒50g及びステアリン酸カルシウム1gを均一に混合した後、円形杵を用いて重量94.5mg、直径6mm、厚さ3.2mmの錠剤（B錠）を得た。

## 【0022】試験例1

比較例1および実施例1により作成した錠剤を試料としてテクスチャーアナライザー（TA.XT2iHR（Stable Micro System））を用いて破壊強度を以下の条件において10錠ずつ測定し、平均値及び標準偏差を算出し、その結果を表1に示した。

ロードセル	25kg
プローブ	5mmφ Cylinder
測定モード	Rupture
破壊速度	0.5mm/s
破壊距離	1.5mm

## 【0023】

## 【表1】

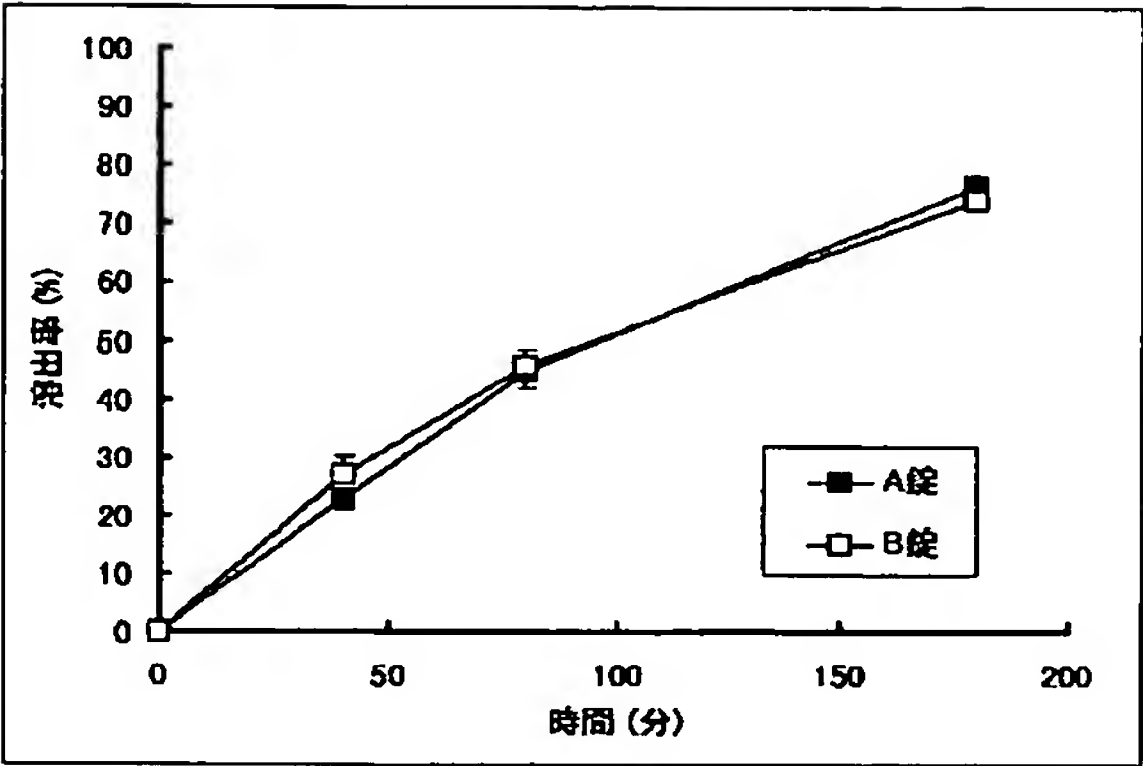
ことが解り、溶出速度が崩壊性賦形剤の含量に影響されないことが解った。

【発明の効果】本発明の小型徐放性錠剤は、安定した生理活性物質の溶出速度を有し、成形性が優れた錠剤を比較的簡単な製剤処方で調製することができる。

## 【図面の簡単な説明】

【図1】 比較例1及び実施例1で得られた各々の錠剤の溶出試験（第2法、50回転、リン酸塩緩衝液（pH6.8））の結果を示したグラフである。

【図1】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ターム (参考)
A 6 1 P 11/06		A 6 1 P 11/06	
F ターム (参考)	4C076 AA38 CC15 DD46 EE10 EE12		
	EE32 EE51 FF25 FF31 GG14		
	4C086 AA01 CB07 NA12 ZA59		

*Abstract of*  
*(7)*

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-179571

(43)Date of publication of application : 26.06.2002

(51)Int.Cl.

A61K 31/522

A61K 9/22

A61K 47/32

A61K 47/38

A61K 47/44

A61P 11/06

(21)Application number : 2000-375972

(71)Applicant : NIKKEN CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 11.12.2000

(72)Inventor : OKUMURA MUTSUO

SEKI HIROSHI

HARUHARA MASAOKI

(54) SMALL-SIZED SUSTAINED RELEASE TABLET

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a small-sized sustained release tablet having a stable elution rate and excellent moldability and to provide a method for producing the tablet.

SOLUTION: This small-sized sustained release tablet is characterized in that an uncoated granule mainly comprising a physiologically active substance is coated with a coating agent comprising a hydrophobic substance and a plastic excipient or a coating agent comprising the hydrophobia substance, the plastic excipient and an enteric polymer to provide a coated granule with one more coating layers and the coated granule is compression molded with a disintegrating excipient.

### LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**